



ORTHOGEN Lab Services GmbH Graf -Adolf -Str. 43 D-40210 Düsseldorf

von/from:

Med. Wiss.

Tel./phone:

+49 (211) 3870074

Fax:

+49 (211) 3870010

E-Mail:

carsten.Moser@orthogen.com

Datum/date:

Düsseldorf im Februar 2007

## **Orthokin<sup>®</sup>-Therapie Wissenschaftliche Anerkennung**

### **Orthokin-Therapiesystem: Weltweite klinische Studien belegen Wirksamkeit und Sicherheit**

Seit mehr als fünf Jahren wird die Orthokin-Therapie erfolgreich zur Behandlung von Arthrose und Wirbelsäulenerkrankungen angewendet. Anlass für das Entwickler-Team über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Anerkennung zu berichten.

### **Die Orthokin-Therapie**

Bei der Orthokin-Therapie handelt es sich um ein Verfahren, bei dem aus Patientenblut mit Hilfe spezieller Blutabnahmeröhrchen (EOT-Spritzen) ein Serum mit erhöhten Konzentrationen anti-inflammatorischer Zytokine hergestellt wird. Dieses „Autologe Conditionierte Serum“ (ACS) wird anschließend in einer Serie von Injektionen lokal in die betroffene Region (Gelenk oder Wirbelsäule) reinjiziert.

Grundgedanke der Entwicklung ist die Tatsache, dass das Protein Interleukin-1 (IL-1) einen erheblichen Faktor bei Gelenkerkrankungen und dem Abbau von Knorpelsubstanz darstellt. Zur Therapie von degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen eignet sich deshalb der natürliche Gegenspieler, der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra)[1, 2]. Dieser wirkt entzündungshemmend, schmerzlindernd und Knorpel schützend[3].

Insbesondere bei Arthrose des Kniegelenks und der Hüfte können mit der Orthokin-Therapie gute Erfolge erzielt werden. Bei drei Viertel der Patienten lassen Schmerzen und Entzündung kurze Zeit nach der Behandlung nach.

Wie das Serum mit Hilfe des Orthokin-Therapiesystems aufbereitet wird, ist u.a. ausführlich und detailliert in der Zeitschrift Inflammation Research[2] beschrieben. Der Anstieg anti-inflammatorischer Zytokinantagonisten ist reproduzierbar und signifikant. Die Herstellung der für die Serumgewinnung erforderlichen Spezialspritzen erfolgt in Düsseldorf in einem pharmazeutischen Speziallabor in GMP-konformen Reinräumen (Good Manufacturing Practice) gemäß den gesetzlichen Vorschriften.

Qualifizierte Orthopäden können das Serum (ACS) in einem eigenen BioLab in der eigenen Praxis und zeitnah selbst herstellen und damit eine kostengünstige (verglichen mit rekombinanten Zytokinen) Ergänzung oder Alternative zu den bestehenden

Behandlungskonzepten anbieten. Wie bei all diesen Stoffen und Verfahren definiert das Arzneimittelgesetz (AMG) die Orthokin-Herstellung durch den Arzt als Individualherstellung, da es kein Fertigarzneimittel ist. Die Behandlung ist von der ärztlichen Haftpflichtversicherung abgedeckt.

### **Wirksamkeit und Sicherheit**

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Orthokin-Therapie wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien nach internationalen Standards untersucht und nachgewiesen.

Die Orthokin- Herstellung wird international als eine viel versprechende innovative intraartikuläre Behandlungsmöglichkeit angesehen und in Fachmagazinen[4, 5] und Lehrbüchern[6] von unabhängigen Experten ausführlich dargestellt.

Zwei Humanstudien sind jeweils durchgeführt und abgeschlossen. Nach Begutachtung der Qualität und der Aussagen der Studie im Rahmen eines Peer-Review Verfahrens wurden die Ergebnisse dem Fachpublikum bereits auf verschiedenen maßgeblichen Kongressen vorgestellt. Die Präsentation detaillierter Ergebnisse der Gonarthrosestudie (s.u.) fand oder findet unter anderem auf folgenden Kongressen statt:

#### Vorträge (peer-review-Verfahren):

APLAR - Asian and Pacific League for the fight Against Rheumatism in Kuala Lumpur (2006)  
ETRS - European Tissue Repair Society in Pisa (2006)  
DGOOC/ DGU - Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie in Berlin (2006)  
OARSI – Osteoarthritis Research in Prag (2006)  
AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons in San Diego (2007)  
VSO – Vereinigung Süddeutscher Orthopäden in Baden-Baden (2007)  
EFORT – Europ. Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology in Florenz (2007)

#### Poster (peer-review Verfahren):

NOV - Vereinigung Norddeutscher Orthopäden in Hamburg 2005;  
EULAR – European League Against Rheumatism in Amsterdam (2006);  
CRS – Controlled Release Society in Wien (2006)  
ECCEO –European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis in Porto (2007)

Die vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnisse in Form von Abstracts dieser Arbeiten, sowie die Erkenntnisse aus prospektiven klinischen Untersuchungen und tier-experimentellen Untersuchungen erlauben zum jetzigen Zeitpunkt die folgende klinische Beurteilung der Orthokin-Therapie:

### **Studie zum Einsatz der Orthokin-Therapie bei Gelenkerkrankungen [7-9] (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf – 376 Patienten - Mai 2005)**

Von Oktober 2003 bis Mai 2005 wurde eine randomisierte, prospektive, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie in Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. R. Krauspe) bei Gonarthrose durchgeführt. Bei rund 400 Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Orthokin-Therapie im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo über insgesamt 6 Monate untersucht (dreiarmliges Parallelgruppendesign). Die Orthokin-Therapiegruppe war dabei sowohl der Hyaluronsäure- als auch der Placebogruppe in allen gemessenen Parametern statistisch hoch signifikant überlegen. In Bezug auf die Zielkriterien Schmerz, Gelenksteifigkeit,

Gelenkfunktion, Lebensqualität und Zufriedenheit mit dem Therapieerfolg waren die Werte nahezu doppelt so gut wie in den Vergleichsgruppen. Die Nebenwirkungen von Orthokin waren statistisch vergleichbar mit Placebo und niedriger als von Hyaluronsäure.

### **Studie zu Orthokin bei Lumboischialgie [10, 11]**

**(Orthopädische Universitätsklinik Bochum – 84 Patienten – April 2004)**

An der Ruhruniversität Bochum (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. J. Krämer) wurde im Jahr 2004 das mit dem Orthokin-Therapiesystem hergestellte körpereigene Serum in einer randomisierten, prospektiven, doppelblinden Studie bei Lumboischialgie im Vergleich zu Kortison getestet. Eine Gruppe wurde mit 10 mg Kortison, die zweite mit 5 mg Kortison und die dritte mit Orthokin behandelt. Drei und sechs Monate nach Injektion zeigte sich sowohl in der Orthokin- Gruppe als auch in den Kortisongruppen ein deutlich positiver Effekt verglichen mit den Vorbehandlungswerten. Patienten, die drei Injektionen im Rahmen der Orthokin-Therapie erhalten hatten, gaben eine weitere Schmerzreduktion nach 6 Monaten an, während die anderen beiden Kortisongruppen bereits wieder über leicht ansteigende Schmerzen klagten.

### **Fazit**

Die beiden klinischen Studien der Universitätskliniken, die nach höchstem klinischem Standard durchgeführt wurden (RCT – Randomized Controlled Trials), haben gezeigt, dass die Orthokin-Therapie bei beiden Indikationen wirksam und sehr sicher ist. In verschiedenen Studien an Tiermodellen sind darüber hinaus regenerative und reparative Eigenschaften des Autologen Conditionierten Serums nachgewiesen worden[12, 13].

Das Risiko von Nebenwirkungen ist bei der Injektion des mit dem Orthokin-Verfahren hergestellten Serums sehr gering[7, 8, 10, 11, 14]. Die Studienprotokolle beider Studien wurden von den Ethikkommissionen der Heinrich-Heine-Universität und der Ruhr-Universität Bochum geprüft und genehmigt. Die Kontrolle (Monitoring) und Auswertung der Studien erfolgte durch unabhängige externe Organisationen.

Beide Studien befinden sich zur Zeit im Publikationsprozess bei den entsprechenden Fachzeitschriften. Weitere kontrollierte Studien werden derzeit z.B. an der Universität in Utrecht (Niederlande)[15], Taiwan und Kroatien durchgeführt.

### **Kontakt: Carsten Moser**

Arzt – Medical Manager  
Graf Adolf Str.43  
40210 Düsseldorf  
Tel. +49 0211 38700-74  
Fax +49 0211 38700-10  
E-Mail: [carsten.moser@orthogen.com](mailto:carsten.moser@orthogen.com)

Für weiterführende wissenschaftliche Informationen

### **Prof. Dr. med. Peter Wehling**

Zentrum für Molekulare Orthopädie  
Gemeinschaftspraxis Königsallee  
Königsallee 53-55  
40212 Düsseldorf  
Tel. +49 0211 828937-10  
Fax +49 0211 828937-11  
E-Mail: [wehling@bvonet.de](mailto:wehling@bvonet.de)

### **PD Dr. med. Axel Baltzer**

Zentrum für Molekulare Orthopädie  
Gemeinschaftspraxis Königsallee  
Königsallee 53-55  
40212 Düsseldorf  
Tel. +49 0211 828937-10  
Fax +49 0211 828937-11  
E-Mail: [Axel.Baltzer@gmx.de](mailto:Axel.Baltzer@gmx.de)

Linkliste:

[www.neue-orthopaedie.de](http://www.neue-orthopaedie.de)

[www.orthogen.com](http://www.orthogen.com)

## Literaturliste

1. Wehling, P., et al., *Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors. Evidence for a role of interleukin-1*. Spine, 1996. **21**(8): p. 931-5.
2. Meijer, H., et al., *The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction*. Inflamm Res, 2003. **52**(10): p. 404-7.
3. Goldring, S.R. and M.B. Goldring, *The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427 Suppl): p. S27-36.
4. Evans, C., *Novel Biological Approaches to the Intra-Articular Treatment of Osteoarthritis*. Biodrugs, 2005. **19** (6): p. 355-62.
5. Evans, C., *Potential biologic therapies for the intervertebral disc*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88 Suppl 2**: p. 95-8.
6. Theodoridis, T. and J. Krämer, *Interleukin-1 Rezeptorantagonist-Protein in "Injektionstherapie an der Wirbelsäule"* Georg Thieme Verlag, 2006: p. 37-40.
7. Baltzer, A.W.A., et al., *Treatment of knee osteoarthritis with Autologous Conditioned Serum (ACS): A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-design trial*. Zur Publikation eingereicht 2006.
8. Moser, C., et al., *Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthrosebehandlung mit Autologem Orthokin Conditioniertem Serum (ACS) im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo*. vorgestellt auf der Jahrestagung der Vereinigung norddeutscher Orthopäden vom 16. - 18.06.2005 in Hamburg, 2005.
9. *Gonarthrosestudie eingetragen unter der ISRCTN 71311752 auf [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)*.
10. Becker, C., et al., *Epidural perineural injection of Autologous Conditioned Serum vs. Triamcinolon for the treatment of lumbar radicular pain - A prospective, randomized, double blinded clinical study*. zur Publikation eingereicht, 2006.
11. Becker, C., et al., *Wirksamkeit von Autologem Orthokin Conditioniertem Serum im Vergleich zu Triamcinolon bei der epidural-perineuralen Injektionsbehandlung von lumbalen Nervenwurzelkompressionssyndromen*. vorgestellt auf der Jahrestagung der Vereinigung norddeutscher Orthopäden vom 16. - 18.06.2005 in Hamburg und beim Kongress der International Society for the Study of Lumbar Spine (ISSLS) 2004 in Porto., 2005.
12. Frisbie, D.D., C.E. Kawcak, and C.W. McIlwraith, *Evaluation of Autologous Conditioned Serum Using an Experimental Model of Equine Osteoarthritis* AAEP Proceedings, 2005. **51**: p. 374-75.
13. Wright-Carpenter, T., et al., *Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model*. Int J Sports Med, 2004. **25**(8): p. 582-7.
14. Moser, C., et al., *Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthrosebehandlung mit Autologem Orthokin Conditioniertem Serum (ACS) im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo*. vorgestellt auf der Jahrestagung der Vereinigung norddeutscher Orthopäden vom 16. - 18.06.2005 in Hamburg, 2006.
15. *Daten der Studie eingetragen unter der ISRCTN 44912979 auf [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)*.